



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2

Caroline LEFEUVRE^a
Assistant hospitalier
universitaire en biologie
médicale

Émilie PRZYROWSKI^a
Assistant hospitalier
universitaire en biologie
médicale

Véronique
APAIRE-MARCHEAIS^{a,*}
Professeur des universités,
praticien attaché

^aDépartement
des agents infectieux,
Laboratoire de virologie,
Institut de biologie
en santé, Centre hospitalier
universitaire d'Angers,
4 rue Larrey, 49933 Angers
cedex 9, France

^bFaculté de santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Depuis l'émergence du nouveau coronavirus Sars-CoV-2 en Chine, fin décembre 2019, et sa propagation dans le monde, la communauté scientifique s'est mobilisée pour étudier sa phylogénie, ses aspects virologiques, et comprendre la cinétique virale et immunitaire. Afin de proposer le meilleur diagnostic, la place du diagnostic direct, par *reverse transcription polymerase chain reaction*, ou indirect, par sérologie, doit être précisée.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés – coronavirus ; diagnostic ; RT-PCR ; Sars-CoV-2 ; sérologie

Virological aspects and diagnosis of Sars-CoV-2 coronavirus. Since the emergence of the new Sars-CoV-2 coronavirus in China at the end of December 2019 and its spread around the world, the scientific community has been mobilized to study its phylogeny, virological aspects, and to understand viral and immune kinetics. In order to propose the best diagnosis, the use of direct diagnosis, by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, or indirect diagnosis, by serology, needs to be clarified.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords – coronavirus; diagnosis; RT-PCR; Sars-CoV-2; serology

Le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-CoV-2) est venu compléter la liste des coronavirus qui peuvent toucher les humains. Sa large et rapide propagation a entraîné une pandémie mondiale.

Coronavirus Sars-CoV-2

Les coronavirus infectent de nombreuses espèces animales, mais également l'humain.

Classification et taxonomie

◆ **Les coronavirus appartiennent à la famille des *Coronaviridae***, qui comprend deux sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. Les *Coronavirinae* sont divisés en quatre genres, appelés *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* et *Deltacoronavirus*. Le genre *Betacoronavirus* est lui-même subdivisé en quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) appartiennent aux *Alpha-* et aux *Betacoronavirus* (tableau 1) [1,2].

◆ **Les analyses phylogénétiques ont montré que les chauves-souris et les rongeurs** sont les réservoirs de la majorité des *Alpha-* et *Betacoronavirus*, tandis que les oiseaux sont ceux des *Gamma-* et des *Deltacoronavirus*. Depuis des milliers d'années, les coronavirus ont pu franchir les barrières d'espèces. Il existe un réservoir animal large, notamment chez les mammifères (camélidés, civettes, bovins, etc.) qui peuvent jouer le rôle d'hôtes intermédiaires et d'adaptation à ces virus afin qu'ils infectent ensuite

Tableau 1. Classification des sept coronavirus humains et année de leur identification.

Alphacoronavirus	Betacoronavirus	
HCoV-229E (1966) HCoV-NL63 (2004)	Clade A	HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
	Clade B	Sars-CoV (2003) Sars-CoV-2 (2019)
	Clade C	Mers-CoV (2012)

HCoV : coronavirus humains ; SARS : severe acute respiratory syndrome ;
MERS : Middle East respiratory syndrome.

plus efficacement les humains. Ainsi, des coronavirus ont pu émerger comme pathogènes dans l'espèce humaine [3].

◆ **Actuellement, sept coronavirus sont capables d'infecter les humains.** Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses (HCoV), peu sévères en général chez les individus immunocompétents. Deux autres, très pathogènes, ont émergé plus récemment : le *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (Sars-CoV) en 2003 et le *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* (Mers-CoV) en 2012.

◆ **Fin 2019, un nouveau coronavirus, le Sars-CoV-2**, responsable de la Covid-19, est apparu en Chine, à Wuhan, puis s'est répandu dans le monde entier. Il s'agit d'un *Betacoronavirus* (clade B), comme

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :
veronique.marchais@univ-angers.fr
(V. Apaire-Marchais).

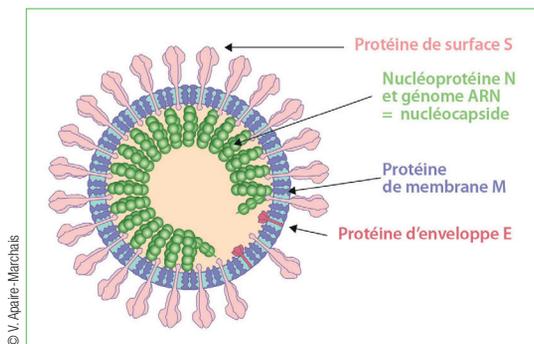


Figure 1. Structure du Sars-CoV-2.

le Sars-CoV (*tableau 1*). Toutefois, des analyses phylogénétiques ont montré que le Sars-CoV-2 serait plus proche des Sars-like coronavirus de chauves-souris que des Sars-CoV [4].

Structure du virus et organisation génomique

◆ **Les coronavirus sont des virus enveloppés**, plutôt sphériques, d'un diamètre compris entre 80 et 200 nm. Les protéines S (*spike*) forment une large couronne à leur surface, d'où le préfixe latin *corona*. Les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN) génomique, forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe (*figure 1*) [1].

◆ **Le génome des coronavirus est de grande taille**, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, *open reading frame* (ORF) 1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène *RNA-dependent RNA Polymerase* (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (S, E, M, N) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (*figure 2*) [5].

◆ **Les coronavirus présentent une grande diversité génétique** liée à la plasticité de leur génome. Ainsi,

au cours de leur évolution, ils ont pu acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines leur permettant d'enrichir leur potentiel d'adaptation. Cette diversité génétique est liée à plusieurs facteurs : apparition et sélection de mutations lors de la réplication du génome ARN, insertions ou délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome, présence de quasi-espèces. La région du génome qui subit la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S qui s'attache au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants [2,3].

Diagnostic virologique du Sars-CoV-2

Le diagnostic virologique du Sars-CoV-2 est direct, par *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), ou indirect, par sérologie.

Détection du génome par RT-PCR

Le site de prélèvement

◆ **Le prélèvement naso-pharyngé est à privilégier en première intention**. Il consiste à insérer profondément un écouvillon dans le nez en suivant le plancher de la fosse nasale et à le tourner pour récupérer des cellules de la muqueuse riches en virus. Il doit être effectué par du personnel formé et expérimenté, doté d'un matériel adéquat [6]. Le prélèvement naso-pharyngé n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 11 ans asymptomatique.

◆ **En seconde intention**, des prélèvements plus profonds peuvent être réalisés, par exemple avec le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou l'aspiration bronchique, si le prélèvement nasopharyngé est négatif et qu'il persiste une forte suspicion clinique [7].

L'amplification du génome par RT-PCR

◆ **Le diagnostic d'infection au Sars-CoV-2 repose sur une recherche directe qualitative du génome viral** par la technique de RT-PCR (*figure 3*). L'extraction de l'ARN à partir du prélèvement respiratoire précède l'étape de RT-PCR. La Société française de microbiologie (SFM) recommande que ces tests soient

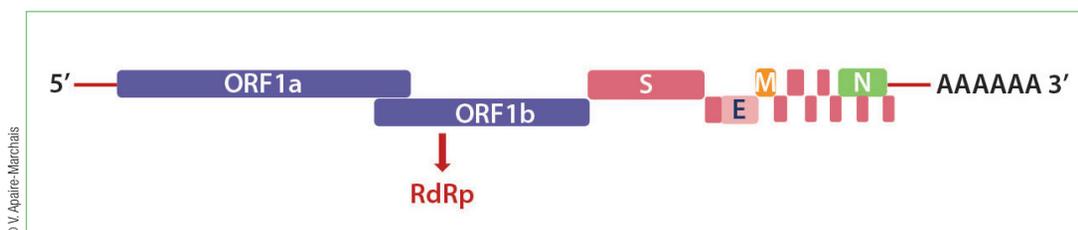
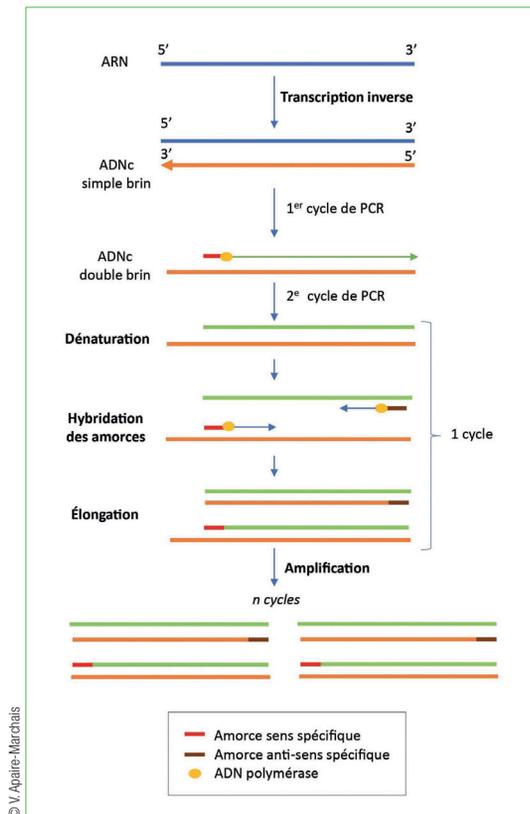


Figure 2. Organisation génomique du Sars-CoV-2. ORF : *open reading frame* ; RdRp : gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S, E, M, N : gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine]).



© V. Agaitte-Marchais

Figure 3. Principe de la RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*). Afin d'amplifier une séquence d'acide ribonucléique (ARN), une étape de transcription inverse de l'ARN en acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire est préalablement nécessaire à la PCR. La PCR permet ensuite d'amplifier la séquence spécifique d'ADN complémentaire selon les trois principales étapes (dénaturation, hybridation, élongation) en 2^n copies (n = nombre de cycles).

réalisés dans des laboratoires de sécurité biologique de niveau 2, avec des équipements de protection spécifiques [7].

◆ **En janvier 2020, le CNR des virus des infections respiratoires** (Paris et Lyon) a mis au point la première RT-PCR spécifique du Sars-CoV-2 en France, ciblant trois régions du virus : deux présentes dans le gène *RdRp* (nommées IP2 et IP4), propres au Sars-CoV-2, et une située sur le gène de l'enveloppe (*E*), retrouvé chez d'autres coronavirus tels que le Sars-CoV. Depuis, de nombreux tests commerciaux ont été élaborés, ils ciblent différents gènes : *RdRp*, *E*, mais aussi les gènes *N*, *S* ou de l'ORF1 du Sars-CoV-2 (figure 2).

◆ **Le 7 mars 2020, la détection du génome du Sars-CoV-2 par RT-PCR a été intégrée à la nomenclature** des actes de biologie médicale [8]. Néanmoins, pour être remboursés, les kits de réactifs produits par les industriels doivent répondre à plusieurs critères. Ils doivent tout d'abord être estampillés "Communauté européenne" (CE) ou avoir été évalués par le CNR des virus des infections

respiratoires. De plus, en adéquation avec les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), ils doivent impérativement comporter au moins deux cibles. Une liste des tests répondant à ces critères, régulièrement actualisée, est disponible sur les sites de la SFM et du ministère des Solidarités et de la Santé [9].

◆ **La RT-PCR s'avère positive** chez des individus infectés symptomatiques ou asymptomatiques. Chez la plupart des patients symptomatiques, elle se positive dès le premier jour des symptômes, un pic est observé pendant la première semaine et la détection est possible jusqu'à deux à trois semaines après le début des signes cliniques (chez des patients présentant des formes sévères, l'ARN viral a pu être détecté encore après ce délai). Néanmoins, un test positif ne préjuge pas de la contagiosité du sujet, mais seulement de la présence du génome du virus [10].

La place de la RT-PCR dans le diagnostic

◆ **Pendant la phase 3 de l'épidémie et le confinement**, les indications de diagnostic par RT-PCR énoncées par le Haut Conseil de la santé publique étaient restreintes en raison de la pénurie des équipements et de réactifs PCR. Ces indications se résumaient aux patients hospitalisés symptomatiques, à l'exploration d'un foyer de cas possibles au sein d'une structure d'hébergement collectif, aux femmes enceintes symptomatiques ou aux personnels de santé ou de structures médico-sociales et d'hébergement [11].

◆ **À la suite du déconfinement, le 11 mai 2020**, les indications des tests RT-PCR se sont élargies, le but étant de diagnostiquer toute personne présentant des symptômes évocateurs de la Covid-19 et de pouvoir limiter la chaîne de contamination, notamment dans des lieux d'hébergement collectif ou de prise en charge de personnes fragiles.

◆ **Afin de repérer, tester et isoler les personnes à haut risque de contamination**, deux dispositifs numériques sont mis à la disposition des acteurs de la lutte contre la propagation du virus en France : le Système d'informations de dépistage (SI-DEP) et Contact Covid.

- SI-DEP est une plateforme sécurisée où sont systématiquement enregistrés les résultats des tests RT-PCR des laboratoires de biologie médicale (LBM). Elle permet de retrouver rapidement les nouveaux cas positifs et de connaître la nature de leur prise en charge ;

- Contact Covid est un outil utilisé par tous les professionnels de santé (les médecins, les pharmaciens, les biologistes des laboratoires de dépistage Covid, et les professionnels habilités par la Caisse nationale de l'assurance maladie, Santé publique France et l'Agence régionale de santé), qui aide à la prise en charge des cas positifs. Il permet d'identifier au plus vite les personnes contacts.

◆ **Le collège de la HAS a émis un avis, le 14 mai 2020, sur le dépistage des patients admis en établissement de santé** [12]. Outre le diagnostic des sujets symptomatiques et des cas contacts, il recommandait un dépistage par RT-PCR dans les 24 à 48 heures précédant l'admission dans certains cas. Ce dépistage est actuellement effectué chez tout patient hospitalisé et avant toute hospitalisation programmée.

◆ **Depuis le 25 juillet, toute personne peut se présenter à un laboratoire d'analyses médicales** pour demander la réalisation d'un test sans prescription médicale préalable et sans avance de frais sur présentation d'une carte Vitale [13]. Les tests de dépistage de la Covid-19 sont prioritairement réservés aux individus présentant un risque de contamination élevé, qui doivent pouvoir bénéficier rapidement d'un test virologique (RT-PCR) afin de lutter contre la propagation du virus. Il s'agit des personnes présentant des symptômes de la Covid-19 (confirmés par un avis médical), des sujets identifiés comme ayant été en contact à risque élevé avec une personne contaminée, des résidents des structures d'hébergement collectif (établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, établissements pénitentiaires...) et des personnels exerçant dans ces structures (en cas de cas confirmés au sein de la structure). Les résultats des tests de dépistage des personnes prioritaires (priorité 1) sont normalement disponibles dans les 24 heures (tableau 2) [14]. Ils sont également accessibles sur la plateforme SI-DEP. En cas de positivité, le laboratoire informe le médecin correspondant.

◆ **En raison de l'engorgement des LBM**, une stratégie de priorisation des tests de dépistage est mise en place depuis le 11 septembre 2020 suivant l'instruction de la Direction générale de la santé [14]. Les personnes ayant des symptômes, les cas contacts, ainsi que les personnels soignants ou assimilés sont testés en priorité. Toutes ces indications sont bien entendu susceptibles d'être modifiées selon l'évolution de la pandémie.

◆ **La RT-PCR est une technique présentant une très bonne sensibilité et spécificité**, ce qui en fait un outil adapté pour la recherche directe du Sars-CoV-2 selon les indications prioritaires du diagnostic énoncées (tableau 2) [14]. Cependant, elle peut se révéler négative chez un patient pourtant infecté pour plusieurs raisons : qualité du prélèvement, site anatomique et délai de réalisation par rapport aux symptômes. La sérologie peut alors avoir toute sa place.

Diagnostic sérologique La place de la sérologie

◆ **Après une infection au Sars-CoV-2**, la plupart des individus développent une réponse immunitaire adaptative humorale. Les tests sérologiques réalisés sur prélèvement sanguin, généralement par

ponction veineuse, permettent de détecter la production d'immunoglobulines (Ig) dirigées contre le virus.

◆ **Différents types de tests sont disponibles** sur le marché : automatisables (de type *enzyme-linked immunosorbent assay* [Elisa] ou *chemiluminescence enzyme immunoassays*, par exemple) ou unitaires (immuno-chromatographiques). Ils ciblent pour la plupart la protéine de structure S ou la nucléoprotéine [10] (figure 2). Les Ig totales, ainsi que les IgG seules ou associées aux IgM peuvent être détectées selon les tests utilisés. Ce sont des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DM-DIV), soumis à la réglementation européenne et à l'obligation de marquage CE pour être commercialisés. Néanmoins, la Commission européenne, dans ses recommandations du 15 avril 2020, a autorisé, à titre exceptionnel et dans l'intérêt de la protection de la santé, la commercialisation de tests ne disposant pas du marquage CE [15].

◆ **En France, avant leur commercialisation et leur utilisation à large échelle par les LBM**, la HAS a préconisé de faire évaluer les performances de ces tests et leur intérêt par le CNR des virus des infections respiratoires. Les exigences du cahier des charges établi par la HAS sont les suivantes : une sensibilité clinique minimale de 90 à 95 % selon l'usage et une valeur seuil minimale de spécificité de 98 % [16]. Selon le *Journal officiel* du 21 mai 2020, les DM-DIV autorisés à être utilisés par les LBM seront ceux validés par le CNR des virus des infections respiratoires et inscrits sur la liste publiée sur le site internet du ministère chargé de la santé et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [17]. Fin juin 2020, seuls 31 tests sérologiques (automatisés et rapides) parmi 99 tests Covid-19 disponibles étaient autorisés par la HAS [9]. Les experts du groupe de travail affirment que la pertinence de ces dispositifs est extrêmement liée à leurs performances et à la prévalence de la maladie, qui conditionne la valeur prédictive positive. Néanmoins, les tests disponibles ne permettent pas d'affirmer l'activité neutralisante de ces anticorps, c'est-à-dire leur capacité protectrice et à neutraliser le virus en cas de réinfection. Ainsi, nous ne savons pas si l'infection, puis la guérison confèrent une immunité durable. D'ailleurs, il semblerait depuis fin août 2020 que des cas de réinfection soient identifiés à travers le monde. De plus, les tests sérologiques ne permettent pas de déterminer si la personne est contagieuse ou pas, puisque la séroconversion ne s'accompagne pas d'une baisse de la charge virale.

◆ **Selon l'avis de la HAS, les indications retenues pour la sérologie par tests automatisables Elisa** concernent principalement les enquêtes séro-épidémiologiques et les personnes chez qui la RT-PCR n'a pas été effectuée ou le prélèvement

Références

- [1] International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
- [2] Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. Traité de virologie médicale. Paris: Société française de microbiologie; 2019. 793 p.
- [3] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1686-97.
- [4] Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325-8.
- [5] Hulo C, de Castro E, Masson P, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res* 2011;39(Database issue):D576-82.
- [6] Société française de microbiologie. Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du Sars-CoV-2. 9 mai 2020. www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-point-sur-la-sensibilite%20C3%A9-des-tests-RT-PCR-final.pdf.
- [7] Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19. Version 5. 6 avril 2020. www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf.
- [8] Arrêté du 7 mars 2020 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L162-1-7 du Code de la sécurité sociale (inscription de la détection du génome du Sars-CoV-2 par RT PCR). www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041698000&categorieLien=i.
- [9] Ministère des Solidarités et de la Santé. Plateforme COVID-19. <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>.
- [10] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for Sars-CoV-2. *Jama* 2020;323(22):2249-51.

Références

[11] Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus Sars-CoV-2 prise en charge des personnes à risque de formes graves. 4 avril 2020. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790.

[12] Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0032/AC/SBPP du 14 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant sur les modalités de dépistage du virus Sars-CoV-2 chez les patients admis en établissement de santé. 14 mai 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/ac_2020_0032_avis_depistage_hospitalier_tr_pcr_cd_2020_05_14.pdf.

[13] Haute Autorité de santé. Avis n° 2020.0032/AC/SBPP du 14 mai 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant sur les modalités de dépistage du virus Sars-CoV-2 chez les patients admis en établissement de santé. 14 mai 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/ac_2020_0032_avis_depistage_hospitalier_tr_pcr_cd_2020_05_14.pdf.

[14] Direction générale de la santé. Instruction à destination des laboratoires de biologie médicale. 11 septembre 2020. www.ordre.pharmacien.fr/content/download/516182/2339017/version/1/file/Instruction%20B2LBM.pdf.

[15] Commission européenne. Communication de la Commission. Lignes directrices relatives aux tests de diagnostic in vitro de la COVID-19 et à leurs performances. 15 avril 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/testing_kits_communication_fr.pdf.

[16] Haute Autorité de santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2. 16 avril 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cahier_des_charges_test_serologique_covid19.pdf.

Tableau 2. Indications de priorisation des tests *reverse transcription polymerase chain reaction* et du rendu des résultats diffusés par la Direction générale de la santé aux laboratoires de biologie médicale [14].

Priorité	Objectif des examens	Personnes concernées
Priorité 1 Examen dans les 24 heures	Diagnostic Résultats dans les 24 heures suivantes	Avec une prescription médicale Se présentant dans un lieu où la réalisation d'un prélèvement est possible avec des symptômes compatibles avec la Covid-19 Contacts à risque d'un cas confirmé ou probable de Covid-19 inscrit dans ContactCovid, asymptomatiques, avec une indication à réaliser un examen à J0 ou à J7 du dernier contact Identifiées par l'autorité sanitaire dans le cadre d'un protocole spécifique de dépistage organisé autour d'une situation à risque Identifiées comme ayant été en contact avec un cas par l'application Stop Covid
Priorité 2 Personnes dépistées dès qu'une disponibilité est identifiée	Dépistage autour d'une situation à risque Résultats dans les 24 heures suivantes	Identifiées par l'autorité sanitaire dans le cadre d'un dépistage préventif organisé autour d'une situation à risque ou dans une zone de circulation active du virus Ayant reçu un bon pour dépistage émis par la Caisse nationale de l'assurance maladie ou par l'autorité sanitaire Ayant fréquenté un lieu, une collectivité ou une communauté où a été identifié un cluster dans le cadre d'un dépistage organisé par l'autorité sanitaire, mais n'ayant pas été identifiées par l'autorité sanitaire En provenance d'une zone de circulation active du virus en France ou à l'étranger, n'ayant pas réalisé de test dans les 72 heures avant son retour Professionnels exerçant en ESMS accueillant des personnes âgées ou handicapées ou au domicile de personnes âgées ou handicapées qui se sont exposés à une situation à risque, sans indication formelle de dépistage Professionnels exerçant en ESMS accueillant des personnes âgées ou handicapées ou au domicile de personnes âgées ou handicapées dont la prise ou reprise de fonctions est conditionnée à un examen de dépistage Professionnels exerçant dans des structures collectives d'hébergement et logements foyers et dans les ESMS qui assurent l'accueil et l'accompagnement de personnes confrontées à des difficultés spécifiques d'hébergement Professionnels exerçant en ES/ESMS selon un plan d'échantillonnage à définir par l'équipe opérationnelle d'hygiène Personnes dont l'entrée en ESMS est conditionnée à un examen de dépistage préalable, 48 heures avant l'admission
Priorité 3 Personnes non prioritaires	Dépistage individuel pour convenance personnelle ou à visée de surveillance épidémiologique Résultats en fonction de la capacité du laboratoire à traiter dans les délais impartis les indications prioritaires	Entrant en ES sans indication formelle à recevoir un examen à visée diagnostique (dépistages de préadmission ou préopératoire programmé) En partance vers l'outre-mer ou vers un pays étranger où un examen par <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> est obligatoire à l'entrée sur le territoire Incitées au dépistage par son employeur, dans le cadre d'un dépistage qui n'est pas organisé par l'autorité sanitaire Ayant participé à un grand rassemblement type festival ou autre, ou à un événement ayant regroupé de nombreuses personnes, en l'absence de cas signalé Toute autre situation

ES : établissements de santé ; ESMS : établissements de santé médico-sociaux.

par écouvillonnage nasopharyngé était négatif malgré une forte suspicion clinique. Les autres recommandations sont résumées dans le *tableau 3* [18].

La place des tests sérologiques rapides

◆ **La question de la place des tests sérologiques rapides dans la stratégie de prise en charge de la Covid-19** se pose dès lors que l'objectif est de développer le diagnostic sérologique à grande échelle. Ces tests unitaires, bien souvent immunochromatographiques et uniquement qualitatifs, sont généralement réalisés sur prélèvement sanguin, par ponction capillaire.

◆ **Différents types de DM-DIV rapides existent :**

- le test de diagnostic rapide (TDR), qui est un examen

de biologie médicale réalisé au sein d'un LBM, donc soumis aux mêmes exigences (notamment de traçabilité des résultats) que les tests automatisables Elisa, et qui possède le marquage CE ;

- le test rapide d'orientation diagnostique (Trod), effectué en dehors d'un LBM (cabinets de ville, officines) par des médecins, des pharmaciens non biologistes ou des infirmiers, et sous leur responsabilité ; les Trod ne garantissent pas la traçabilité des résultats, sont soumis à la publication d'un arrêté ministériel et possèdent le marquage CE ;
- l'autotest, utilisé directement par le patient (sans compte rendu de résultats), qui est disponible à l'officine après obtention du marquage CE octroyé par un organisme notifié.

Tableau 3. Principales indications des tests sérologiques automatisables Elisa anti-Sars-CoV-2.

Population cible	Finalité du test	Indications et temporalité de réalisation du test
Patients symptomatiques	Diagnostic initial	Patients graves hospitalisés, si tableau clinique ou scanographique évocateur et RT-PCR négative Patients sans signe de gravité suivis en ville si tableau clinique évocateur et test RT-PCR négatif
	Diagnostic de rattrapage	Patients graves hospitalisés mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours Patients sans signe de gravité mais n'ayant pas été en mesure de réaliser un test RT-PCR avant sept jours
	Diagnostic étiologique à distance	Confirmation sérologique possible si patient uniquement diagnostiqué cliniquement
Professionnels soignants ou personnels de lieux d'hébergement collectif non symptomatiques	Dépistage et détection de personne contact	Possibilité de sérologie complémentaire après une RT-PCR négative, uniquement à titre individuel sur prescription médicale

Elisa : enzyme-linked immunosorbent assay ; RT-PCR : reverse transcription polymerase chain reaction.

◆ **Les indications des TDR** sont identiques à celles des tests automatisables, à la condition que leurs performances cliniques soient supérieures ou égales à celles définies par la HAS après évaluation par le CNR des virus des infections respiratoires [19]. Néanmoins, en LBM, il est recommandé de privilégier le test Elisa, puisqu'il présente l'avantage d'être semi-quantitatif et automatisable.

◆ **Les indications des Trod** sont les mêmes que celles des TDR, à l'exception des deux indications relatives aux patients symptomatiques graves hospitalisés et à quelques nuances près (pas d'accès à un LBM pour les patients symptomatiques sans signes de gravité, etc.) [19]. Les résultats doivent être tracés au sein des enquêtes séro-épidémiologiques. Pour l'heure, les performances cliniques sur sang total des Trod n'ont pas été évaluées. Un résultat positif ou équivoque doit toujours être confirmé par un test sérologique réalisé en LBM.

◆ **La HAS n'a pas recommandé l'utilisation des autotests sérologiques** dans la prise en charge de la Covid-19 compte tenu, notamment, de leur difficulté d'interprétation par les patients et de l'absence d'évaluation formelle de leurs performances cliniques [19].

Le statut sérologique des patients Covid-19

Bien que les tests Elisa IgM et IgG se soient révélés positifs dans certaines études dès le quatrième jour après la survenue des premiers signes évocateurs, les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de la Covid-19, lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes.

Chez les patients symptomatiques, la production d'IgM et/ou d'IgG n'est détectable à des niveaux élevés qu'à partir de la deuxième semaine (J15).

Conclusion

Actuellement, le diagnostic virologique de la Covid-19 repose sur la mise en évidence du virus Sars-CoV-2 par RT-PCR dès le début des symptômes. Une évaluation de tests RT-PCR sur prélèvement salivaire est en cours, l'objectif étant que l'examen soit moins invasif. Les tests sérologiques sur prélèvement nasopharyngé (TDR, Trod et Elisa) sont plutôt recommandés en complément de la RT-PCR pour le diagnostic initial ou de rattrapage de la Covid-19, ainsi que dans les études de séroprévalence. ▶

Points à retenir

- Un test par *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) positif ne préjuge pas de la contagiosité du patient, mais seulement de la présence du génome du virus.
- Le diagnostic sérologique permet de mettre en évidence la réponse anticorps au Sars-CoV-2.
- La RT-PCR peut être faussement négative selon la qualité du prélèvement respiratoire et le délai de prélèvement par rapport au début des symptômes.
- Les tests sérologiques ne permettent pas de déterminer si la personne est contagieuse.
- Les autotests sérologiques ne doivent pas être utilisés à ce jour dans la prise en charge de la Covid-19.

Références

[17] Arrêté du 20 mai 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041897919&categorieLien=id.

[18] Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 1^{er} mai 2020. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf.

[19] Haute Autorité de santé. Place des tests sérologiques rapides (TDR, Trod, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 14 mai 2020. https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.